



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

TÍTULO DE LA TESIS:

“CORRELACIÓN DE MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS DE FETOPATÍA DIABÉTICA Y RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN HIJOS DE MADRES CON DIABETES EN EL EMBARAZO”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

TESISTA: DIANA HIPOLITA LOYA DÍAZ

DIRECTOR DE TESIS: JUAN CARLOS DE LEÓN CARBAJAL

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad compleja que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción de riesgos, más allá del control glucémico. El sobrepeso y la obesidad materna también están asociados con el aumento de complicaciones fetales. Es importante mencionar que nuestra población es portadora de polimorfismos genéticos que condicionan mayor probabilidad de desarrollar patologías metabólicas.^{1,2,5}

La diabetes materna puede causar anomalías groseras de la morfología normal en algunos sistemas orgánicos. La hiperglucemia causa en los tejidos. Con liberación de radicales libres, disminución de Prostaglandina E2, alteraciones en el ADN. En el período de embriogénesis, causando defectos estructurales, pero también afecta en fases más tardías del embarazo, aumentando la frecuencia malformaciones, 5 veces más frecuente comparativamente a madres de la población general. ^{3,11}

Las placentas de madres diabéticas tienen alteraciones estructurales y funcionales, son de mayor tamaño y tienen mayor cantidad de factor de crecimiento placentario (PIGF). Se realizaron estudios en los que el grosor placentario elevado, se correlaciona con resultados perinatales adversos como

mayor mortalidad perinatal, alteraciones en el peso al nacer, así como aumento en las anomalías fetales. La macrosomía fetal, así como el aumento de grasa fetal, se ha asociado con un riesgo incrementado de mortalidad y morbilidad tanto materna como fetal y neonatal.

En la actualidad las estrategias propuestas para la prevención de los defectos incluyen suplementación con moléculas que están deficientes en el embrión expuesto a la hiperglicemia unido a un adecuado control glicémico periconcepcional y la administración de antioxidantes. 8

La evaluación rutinaria actual de las anomalías cardíacas y/o estructurales puede no ser suficiente para comprender completamente los efectos de la diabetes materna en el desarrollo y la función cardíaca fetal, peso fetal y acumulación de grasa subcutánea. En la actualidad se evalúan y utilizan marcadores ultrasonográficos de fetopatía diabética, tales como grosor del tabique interventricular (5mm positivo), grosor placentario que podríamos categorizar en segundo y tercer trimestre en mediciones de 40 y 60 mm respectivamente. Sin dejar de lado la medición de pliegue cutáneo (7mm) como tamizaje de anomalías relacionadas con la hiperglucemia e hiperinsulinismo. A su vez con los resultados perinatales asociados.

Palabras Clave

Diabetes en el embarazo: Padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad, que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de este.

Resultados Perinatales: resultado que ocurre en un periodo o que abarca desde la 2da semana de gestación hasta el 7o día después del nacimiento del ser humano y afecta al feto y la madre

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una afección grave y crónica que ocurre cuando el organismo no puede producir insulina o la produce en cantidad insuficiente, o cuando no

puede utilizar eficazmente la insulina que produce, para favorecer el ingreso de la glucosa a las células. Las principales categorías de diabetes son tipo 1, tipo 2, y la diabetes mellitus gestacional.¹

De acuerdo con la OMS y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la hiperglucemia en el embarazo se clasifica como diabetes mellitus gestacional(DMG) o diabetes en el embarazo.¹

Hacia el año 2000 la prevalencia estimada de la diabetes en personas de entre 20 y 79 años aumento de 151 millones (4.6% de la población mundial en ese momento) a 463 millones (9.3%) en la actualidad. Se pronostica que en ausencia de medidas se tendra un aumento de al menos 578 millones, que representa el 10.2 % de la población mundial para el año 2030.

La Diabetes es una seria amenaza de Salud Mundial que no respeta estado socioeconomico, ni fronteras, a nivel mundial representa una de las diez principales causas de fallecimiento.¹

En México la información disponible no es suficiente para medir la prevalencia nacional de DG pero se estima que varía entre 10 y 12% según los criterios que se utilicen para hacer el diagnóstico. La Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo estima que la prevalencia podría ser de hasta el 30%. Esto debido a la falta de consenso y uniformidad de los criterios diagnosticos, siempre sera un desafio comparar la prevalencia entre paises y regiones.² Como anexo importante el aumento de los casos de diabetes durante la gestacion va en paralelo con la epidemia mundial de obesidad.¹

El sobrepeso y la obesidad materna también están asociados con el aumento de complicaciones fetales. Considerando la población mexicana, esta condición antropométrica patológica, tiene una prevalencia de alrededor del 70-80%, siendo considerado el segundo lugar a nivel mundial en obesidad en adultos y el primer lugar en obesidad infantil. Es importante mencionar que nuestra población es portadora de polimorfismos genéticos que condicionan mayor probabilidad de desarrollar patologías metabólicas. ^{3,4}

En relacion a los calculos de prevalencia de hiperglucemia en el embarazo, englobando ambas patologias, se realizo un analisis por parte de Federación Internacional de Diabetes, quienes incluyeron 51 estudios de 49 paises, se calculo que 20.4 millones (15.8%) de los Nacidos Vivos en el 2019 padecieron

algun tipo de Hiperglucemia en el embarazo. De los cuales, el 83.6% se debió a la diabetes mellitus gestacional (DMG), mientras que el 7,9% fue el resultado de la diabetes detectada antes del embarazo, y el 8,5% por diabetes (incluidos los tipos 1 y 2) detectada por primera vez en el embarazo.¹

Existen pruebas sólidas que relacionan la DMG no solo con resultados perinatales adversos, sino también con los resultados de salud a largo plazo, tanto en las madres como en los hijos y después de la resolución de la gestación.¹

Inclusive, los valores discriminativos definidos para DMG, se seleccionaron en función de sus asociaciones con los resultados adversos del embarazo estas conclusiones se confirmaron con un importante estudio: HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) en el que se arrojaron asociaciones lineales entre los niveles de glucosa y peso al nacer ≥ 90 , péptido C en suero de sangre del cordón umbilical $\geq 90\%$, primera cesárea, hipoglucemia clínica, parto prematuro, distocia de hombro u otras lesiones de nacimiento, la necesidad de cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia neonatal y preeclampsia materna.¹

Además de relacionarse con riesgo de padecer diabetes posterior al embarazo, de 3- 6 años después del nacimiento o en mujeres menores de 40 años. El 47% de las mujeres latinas con antecedente de DG desarrollan DM2 a los cinco años de seguimiento y en general tienen un riesgo siete veces mayor de desarrollar DM2. Aumenta además el riesgo de sobrepeso y obesidad infantil.¹

Siendo una enfermedad compleja que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción de riesgos, más allá del control glucémico. La educación y el apoyo continuos para el autocontrol de la diabetes son fundamentales para prevenir complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. 3

DEFINICIÓN

La Diabetes es una Enfermedad endocrino metabólica, poligénica, que caracteriza a un grupo heterogéneo de patologías cuya acción provoca hiperglicemia.

Aunque el término "diabetes gestacional" fue acuñado por Carrington en 1957, solo ganó un reconocimiento más amplio después de las publicaciones de John O'Sullivan en 1961 y 1964. Sin embargo el fenómeno de la hiperglucemia presente en el embarazo fue descrito tiempo antes.

Durante muchos años, la DMG se definió como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se reconoció por primera vez durante el embarazo, independientemente del grado de hiperglucemia. Esta definición facilitó una estrategia uniforme para la detección y clasificación de DMG, pero esta definición tiene serias limitaciones. En primer lugar, la evidencia revela que muchos de los casos de DMG representan hiperglucemia preexistente que se detecta mediante el cribado de rutina durante el embarazo; y que es la gravedad de la hiperglucemia lo que es clínicamente importante con respecto a los riesgos maternos y fetales a corto y largo plazo.^{4,5}

La epidemia en curso de obesidad y diabetes ha provocado más diabetes tipo 2 en mujeres en edad reproductiva, con un aumento en el número de mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 no diagnosticada al principio del embarazo.

^{3,4,5}

La diabetes Mellitus gestacional es diagnosticada por primera vez durante el embarazo, y la Diabetes del Embarazo se refiere a las pacientes previamente diagnosticadas o bien aquellas que presentan hiperglucemia antes de las 13 semanas de gestación, cumpliendo criterios para Diabetes Manifiesta.¹

CLASIFICACIÓN

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

1. Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción de las células β autoinmunes, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina)
2. Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina en las células β , con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina)
3. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo Síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de madurez en los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como

- fibrosis quística y pancreatitis) y enfermedades inducidas por fármacos o productos químicos. diabetes (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después de un trasplante de órganos)
4. Diabetes mellitus gestacional (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación.

DIAGNÓSTICO

En relación a Diabetes Mellitus Preexistente- Pregestacional se utilizan los siguientes Criterios:

- Glucosa en Ayuno ≥ 126 mg/dl
- Glucosa a las 2 hrs en la CTOG 75G ≥ 200 mg/dl
- Glucosa Al azar ≥ 200 mg/dl, síntomas de Diabetes
- Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$

El diagnóstico de DMG se puede lograr con cualquiera de dos estrategias:

1. Estrategia de un solo paso: La CTOG de 75 g de “un solo paso” derivado de los criterios de IADPSG, ó
2. El enfoque más antiguo de “dos pasos” con una Carga de 50 g de glucosa (Test de O Sullivan), seguida de una CTOG de 100 g para aquellos que dan positivo en la prueba, basado en el trabajo de la interpretación de Carpenter y Coustan de los criterios más antiguos de O’Sullivan.

El diagnóstico de DMG con un solo Paso, se realiza cuando se alcanza o se supera cualquiera de los siguientes valores de glucosa plasmática:

- En ayunas: 92 mg / dL (5.1 mmol/L)
- 1 h: 180 mg / dL (10.0 mmol/L)

- 2 h: 153 mg / dL (8.5 mmol/L)

En dos pasos el diagnóstico de DMG se realiza cuando se cumplen o superan al menos dos valores de los cuatro niveles de glucosa plasmática siguientes (medidos en ayunas y a las 1, 2 y 3 h durante la CTOG) (criterios de Carpenter-Coustan):

- En ayunas: 95 mg / dL (5.3mmol/L)
- 2 h: 155 mg / dL (8.6 mmol/L)
- 3 h: 140 mg / dL (7.8 mmol/L)

Independientemente de los criterios de diagnóstico la DMG es importante por dos razones. En primer lugar, aumenta el riesgo de complicaciones durante el embarazo tanto para la madre (especialmente trastornos hipertensivos del embarazo) y el feto (especialmente los relacionados con el crecimiento fetal excesivo y la adiposidad). En segundo lugar, un diagnóstico de DMG identifica a un grupo de mujeres y sus hijos que están en mayor riesgo de diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular prematura a largo plazo.

FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES EN EL EMBARAZO

Los estudios epidemiológicos han identificado una serie de factores de riesgo de DMG, tales como la edad materna avanzada (9.8 % > riesgo), el antecedente de DMG, etnia (norte de Filipinas, Asia, hispanoamericanos), historia familiar de DM, embarazos múltiples, polimorfismos genéticos, mujeres que llevan feto masculino.

Además mujeres con antecedente de un recién nacido con peso mayor e 4kg. Antecedente de síndrome de ovario poliquístico, sobrepeso y obesidad.

Entre otras condiciones como la deficiencia de vitamina D, vida sedentaria, bajo peso materno al nacer y alimentación deficiente. 6

Se producen varios cambios en la regulación de la glucosa durante el embarazo normal para facilitar los nutrientes suministro al feto en desarrollo. Estos incluyen adaptaciones a los sistemas cardiovascular, renal, hematológico, respiratorio y metabólico. Una adaptación metabólica importante es la sensibilidad a la insulina. En el transcurso de la gestación, la sensibilidad a la insulina cambia según los requisitos del embarazo.⁷

Durante la gestación temprana, la sensibilidad a la insulina aumenta, promoviendo la absorción de glucosa en las reservas de adiposidad en preparación para las demandas de energía del embarazo posterior. Sin embargo, a medida que avanza el embarazo, un aumento de las hormonas locales y placentarias, incluidos el estrógeno, la progesterona, la leptina, el cortisol, el lactógeno placentario y la hormona del crecimiento placentaria, juntas, promueven un estado de resistencia a la insulina.⁷ Como resultado, la glucosa en sangre está elevada, y esta glucosa se transporta fácilmente a través de la placenta para alimentar el crecimiento del feto.

Este estado leve de resistencia a la insulina también promueve la producción endógena de glucosa y la descomposición de las reservas de grasa, lo que resulta en un aumento adicional de las concentraciones de glucosa en sangre y ácidos grasos libres.

El aumento del transporte placentario de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos estimula la producción endógena del feto de insulina y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Juntos, estos pueden causar sobrecrecimiento fetal, a menudo resultando en macrosomía al nacer y el exceso de producción de insulina fetal puede estresar el desarrollo del páncreas β - células, contribuyendo a β -disfunción celular y resistencia a la insulina, incluso prenatalmente.

La placenta es la línea central de suministro materno fetal, aporta oxígeno y regula el transporte de micro y macronutrientes en el feto en desarrollo. Las interacciones de estos factores en el genotipo fetal determinan el fenotipo fetal. La placenta divide los combustibles maternos para cubrir las necesidades propias de la madre u al mismo tiempo sostener e crecimiento fetal, por lo tanto media los efectos de las alteraciones metabólicas maternas en el feto.

La transferencia de glucosa transplacentaria se satura cuando la diferencia de concentración de la glucosa en la circulación materna y la fetal es $>25\text{mmol/l}$. Por lo tanto el gradiente de concentración de glucosa entre estos dos compartimientos (MADRE-FETO) es la más importante determinante de la cantidad de glucosa materna que alcanza el feto. Pero no solo es determinado por lo anterior, existe un involucro en la glucemia fetal, y es así como esta es modificada por los niveles de insulina fetal, mismos que suelen estar elevados en la diabetes gestacional. La hiperinsulinemia fetal facilita la captación de glucosa en los tejidos periféricos, así como aumenta el gradiente de concentración de la misma y extrae ("Roba") glucosa de la circulación materna. URESIS FETAL

Los sistemas de transferencia para ácidos grasos son menos eficientes para ácidos grasos por lo que de la circulación materna, solo llegan 3% de los ácidos grasos. Pero el feto no necesita una transferencia eficiente ya que es capaz de sintetizar sus propios ácidos grasos usando como precursor la glucosa.

Muchos de los cambios de la placenta en mujeres con DMG son respuestas de adaptación para proteger al feto. La hipervascularización es la mejor estudiada. Se estimula el metabolismo aeróbico fetal por hiperinsulinemia en embarazos con DMG y aumenta con concentraciones de eritropoyetina en la sangre de cordón umbilical. Los eritrocitos reflejan algún grado de hipoxia fetal y la placenta responde aumentando la superficie capilar por medio de angiogénesis placentaria. La placenta parece haber desarrollado cierta capacidad de amortiguar el ambiente intrauterino adaptando sus funciones a las condiciones alteradas en este entorno, aunque es probable que esta capacidad de adaptación sea limitada, con en los estados de hiperglucemia e inflamación

La diabetes materna puede causar anomalías groseras de la morfología normal en algunos sistemas orgánicos y probablemente también sutiles defectos funcionales del Sistema Nervioso Central incluso en gestantes con tratamiento insulínico y adecuado control glicémico durante la gestación. Se ha investigado que la hiperglucemia materna es uno de los principales factores en la producción de dichas malformaciones. El aporte incrementado de glucosa a los tejidos embrionarios antes de la formación del sistema circulatorio, hace que aumente su metabolismo oxidativo con incremento del consumo de O_2 , contribuyendo al efecto embriotóxico entre las 4 y 7 semanas de gestación y se asocia a alteraciones a distintos niveles.

Las principales anomalías son los defectos mayores en diferentes sistemas, los cuales son: cardíaco, musculoesquelético neurológico, digestivo y genitourinario. Aquéllas pueden estar en un solo órgano o asociadas. Hay estudios que hacen mención sobre los mecanismos que dan lugar a las anomalías congénitas, las cuales son, a su vez, consecuencia de las alteraciones metabólicas que ocasionan una elevada actividad de la enzima superóxido dismutasa, lo que reduce la concentración de mioinositol y ácido araquidónico e inhiben la vía fosfato pentosa y el deterioro de la expresión de los genes, afectando los tejidos embrionarios en formación.⁴ Con la liberación de radicales libres, disminución de Prostaglandina E₂, alteraciones en el ADN. Las alteraciones estructurales posteriores a la etapa de embriogénesis que se manifiestan, se consideran consecuencia del estado de hiperglucemia e hiperinsulinismo (Fetopatía Diabética).

El tejido adiposo produce adipocitocinas, que leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina-6, así como la resistina recientemente descubierta, visfatina y apelina. El rol de las adipocinas, así como los niveles elevados de lípidos durante la gestación se ha relacionado con los cambios en relación a la sensibilidad a la insulina en mujeres embarazadas y no. La evidencia sugiere que una o más adipocinas puede causar disminución en la sensibilidad de la insulina, así como resistencia a la misma.

La obesidad materna, de manera aislada, representa un riesgo aumentado de malformaciones generales pero las alteraciones cardíacas son responsables de un tercio de todas las anomalías estructurales severas encontradas.

La hipótesis de Pedersen que basa sus teorías en el efecto de que la hiperglucemia materna induce hiperinsulinemia fetal secundaria, generando que exista una mayor utilización de la glucosa fetal, así como potenciar el efecto anabólico aumentando las reservas de grasa y combustibles a nivel fetal, generando un aumento en el tejido adiposo lo que podría explicar la alta prevalencia de macrosomía en fetos hijos de madres con diabetes.

En DMG, el ambiente intrauterino metabólico anormal afecta el desarrollo del feto al inducir cambios en la expresión génica por mecanismos epigenéticos de células susceptibles, lo que conduce al desarrollo de diabetes en edad adulta.

Los riesgos de múltiples complicaciones perinatales graves aumentan en mujeres con DMG, como hipertensión gestacional, preeclampsia, polihidramnios, cesárea y distocia de hombros.

En DMG, el ambiente intrauterino metabólico anormal afecta el desarrollo del feto al inducir cambios en la expresión génica por mecanismos epigenéticos de células susceptibles, lo que conduce al desarrollo de diabetes en edad adulta. Los riesgos de múltiples complicaciones perinatales graves aumentan en mujeres con DMG, como hipertensión gestacional, preeclampsia, polihidramnios, cesárea y distocia de hombros.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Considerando la prevalencia aumentada de patología endocrina y metabólica durante la gestación y su relación directa con alteraciones estructurales fetales relacionadas con el descontrol glucémico. Tales como macrosomía y cardiopatías (miocardiopatía hipertrófica y septales). Es importante realizar un

tamizaje y evaluación de los marcadores de fetopatía diabética medibles por ultrasonido y su asociación con resultados perinatales.

Para generar estrategias de intervención o modificar las evaluaciones de nuestros fetos considerando la evolución en el crecimiento fetal. considerando la factibilidad de generar una reducción en la incidencia.

JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado en la literatura médica que se refieren a diabetes y embarazo, que 0,2% a 0,3% de los embarazos tienen diabetes mellitus (DM) preexistente, mientras que 1% a 5% de los embarazos se complican con diabetes gestacional. También se ha demostrado que la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento, en madres diabéticas, se estima entre 8% y 10%, mientras que en la población general esta cifra es alrededor de 3%. El Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas, en una revisión de más de 4 millones de nacimientos entre 1967 y 1997, encontró que el antecedente de diabetes materna, de cualquier tipo, en el primer trimestre del embarazo de mujeres que habían tenido un hijo malformado, estaba en 6 por 100 de ellos.

Los factores teratogénicos relacionados con la embriopatía diabética son muchos: insulina, hiperglicemia, cuerpos cetónicos, alteraciones de la glicólisis, déficit de ácido araquidónico, inhibición de la somatomedina; alteraciones a nivel genético y molecular.

Los riesgos que presentan los hijos de madres diabéticas al nacimiento son varios, destacando alteraciones del crecimiento fetal intrauterino (40%), hipoglicemia (20%), prematuridad (15%), asfixia (15%), enfermedad de membrana hialina (15%), malformaciones congénitas (MC) (5 a 12%) y trastornos metabólicos como hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperbilirrubinemia.

Las malformaciones mayores siguen siendo la gran causa de mortalidad y de morbilidad grave en hijos de mujeres con diabetes pregestacional además de altas tasas de abortos espontáneos en el período embrionario.

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de la diabetes y del manejo de la mujer diabética embarazada. Sin embargo, los resultados para evitar los problemas del hijo parecen no haber disminuido.

En la actualidad las estrategias propuestas para la prevención de los defectos incluyen suplementación con moléculas que están deficientes en el embrión expuesto a la hiperglicemia unido a un adecuado control glicémico

periconcepcional y la administración de antioxidantes para contrarrestar los efectos adversos del estrés oxidativo. La evaluación rutinaria actual de las anomalías cardíacas y/o estructurales puede no ser suficiente para comprender completamente los efectos de la diabetes materna en el desarrollo y la función cardíaca fetal, peso fetal y acumulación de grasa subcutánea. En la actualidad se evalúan y utilizan marcadores ultrasonográficos de fetopatía diabética, tales como grosor del tabique interventricular (5mm positivo), grosor placentario que podríamos categorizar en segundo y tercer trimestre en mediciones de 40 y 60 mm respectivamente. Sin dejar de lado la medición de pliegue cutáneo (6-7mm) como tamizaje de anomalías relacionadas con la hiperglucemia e hiperinsulinismo. A su vez con los resultados perinatales asociados. El deterioro funcional detectado por ecografía debe evaluarse más a fondo en relación con el resultado perinatal inmediato y la salud cardiovascular de la descendencia a largo plazo.

HIPÓTESIS

Los embarazos de madres con Diabetes con marcadores ultrasonográficos de Fetopatía Diabética positivos Resultados Perinatales adversos.

OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- 5.1.1. Identificar la correlación de marcadores ultrasonográficos de Fetopatía Diabética y Resultados Perinatales adversos en hijos de madres con Diabetes en el Embarazo.

5.2. Objetivos específicos

- 5.2.1. Identificar la prevalencia de miocardiopatía hipertrófica y alteraciones septales en pacientes con diabetes durante la gestación del HGM.
- 5.2.2. Identificar la prevalencia de fetos con percentiles de peso por arriba del 95.
- 5.2.3. Identificar la prevalencia de pliegue cutáneo abdominal aumentado en fetos de madres con Diabetes.

- 5.2.4. Identificar la prevalencia de placentomegalia en gestaciones de pacientes con Diabetes.
- 5.2.5. Identificar el percentil de circunferencia abdominal fetal, en pacientes con resultados perinatales adversos
- 5.2.6. Identificar los resultados perinatales en pacientes con diabetes a quienes se les evaluaron datos de fetopatía diabética (Apgar al minuto, Silverman, datos de distres respiratorio, Macrosomia, Distocia de hombros, Muerte fetal)

METODOLOGÍA

1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Según la finalidad: Analítico

Según la interferencia del investigador: Observacional

Según la secuencia temporal: Transversal Retrospectiva

Según el momento de incurrancia de información en relación con el inicio del estudio: Retrospectivo

2. POBLACIÓN

- i. Expedientes Clínicos de Pacientes con diagnóstico de Diabetes durante el embarazo del Hospital General de México a quienes se realizó evaluación de marcadores de fetopatía durante el tercer trimestre de gestación.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

- i. Se realizará un muestreo por conveniencia, que incluya a todas las pacientes obstétricas cursando su tercer trimestre de gestación con diagnóstico de Diabetes Mellitus, a quienes se les realizó evaluación de marcadores ultrasonográficos de fetopatía diabética.
- ii. Fórmula para el cálculo del tamaño de muestra en estudios cuyo objetivo es la estimación de precisión de 0.05.

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2(N-1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

Donde:

N= 320
Za= 1.96
p= 0.40
q= 0.60
d= 0.05
n=99 Pacientes

CRITERIOS DE SELECCIÓN INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION

Criterios De Inclusión

- Expedientes clínicos de Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes en el embarazo a quienes se les realizo marcadores de fetopatía y tuvieron resolución de la gestación en Hospital General de Mexico periodo de tiempo junio 2020 a junio 2021.
- **Criterios De Exclusión**
 - a. Expedientes clínicos de Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes en el embarazo a quienes no se les realizo marcadores de fetopatía y tuvieron resolución de la gestación en Hospital General de Mexico periodo de tiempo junio 2020 a junio 2021
 - b. Expedientes clínicos de Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes en el embarazo a quienes se les realizo marcadores de fetopatía y tuvieron no tuvieron resolución de la gestación en Hospital General de Mexico periodo de tiempo junio 2020 a junio 2021

Criterios De Eliminación:

- a. Expedientes clínicos de Pacientes embarazadas menores de edad.
- b. Expedientes clínicos de pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes en el embarazo quienes no aceptaron participar en el protocolo.

4. DEFINICION DE VARIABLES

Independiente	Dependiente
Diabetes en el Embarazo	Cesárea Hemorragia obstétrica Preeclampsia Restricción del crecimiento intrauterino

	Peso Bajo para la edad Gestacional Peso Grande para la edad Gestacional Macrosomía fetal Síndrome de distrés respiratorio neonatal Asfixia perinatal Muerte Fetal
--	--

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
RESULTADOS PERINATALES				
Diabetes Mellitus Gestacional	Padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad, que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de este.	Diagnóstico Referido en el expediente clínico	Cualitativa Nominal dicotómica	NO (0)SI(1)
Hemorragia obstétrica	Presencia de sangrado durante la gestación o posterior, con una perdida cuantificada por arriba de 500cc	Sangrado cuantificado por arriba de 1000cc o con datos de alteración hemodinámica referido en el expediente clínico	cuantitativa ordinal	Medicion en ml

Prematurez	Nacimiento a partir de las 22 a las 36 semanas de gestación	Recién nacido con edad gestacional confirmada de 22 a las 36.6 semanas O Capurro de su equivalente Referida en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Si No
Muerte fetal	Muerte previa a expulsión o extracción completa del producto de la concepción independientemente de la edad de la duración del embarazo a partir de las 22 sem con eso mayor de 500mg	Muerte de uno o varios de los fetos al momento de su ingreso o posparto inmediato reportado en el expediente.	Cualitativa Nominal	Presente/ausente
Peso Bajo Para Edad Gestacional	Pesos por debajo del percentil 10	Diagnóstico referido en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si no
Peso Grande Para Edad Gestacional	Pesos por arriba del percentil 95	Diagnóstico referido en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si no

APGAR Bajo	Test que se aplica al recién nacido en los primeros minutos del nacimiento, evalúa coloración, respiración, tono frecuencia cardiaca irritabilidad refleja, en presencia y ausencia de cada uno de los parámetros de otorga puntaje de 0 a 2 por cada uno siendo el más alto 10. Se evalúa al minuto y 5 min	Tras evaluación de pediatría se otorga una calificación al minuto y 5 min Calificación por debajo de 7 puntos.	Cualitativa Nominal	Si No
------------	--	--	---------------------	-------

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

Edad Materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual expresado en años	Edad Registrada en el expediente al momento del ingreso	Cuantitativa continua	Años
--------------	---	---	-----------------------	------

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMETRICAS

Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla que se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre	Peso entre talla al cuadrado de la paciente al momento del ingreso reportado en el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Kg /ms ²
-------------------------	--	---	-----------------------	---------------------

	el cuadrado de su talla en metros.			
Obesidad	Acumulación normal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, Una persona con un IMC igual o superior a 30	IMC Mayor o igual a 30 de acuerdo con lo reportado en el expediente	Cualitativa nominal	Si o No
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS Y GINECOOBSTETRICOS				
Diabetes mellitus preexistente	Intolerancia a los carbohidratos con diagnostico confirmado previo a la gestación	Paciente con diagnostico ya establecido mencionado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si no
Edad gestacional	"Edad gestacional" (o "edad menstrual") es el tiempo transcurrido entre el primer día del último período menstrual normal y el día del parto o finalización del embarazo.	Semanas de embarazo al momento de la evaluación al ingreso de la paciente a la unidad	Cuantitativa continua	Semanas y días
Numero de gestas	Cantidad de embarazos de una mujer sin importar el desenlace de estos	Número de embarazos acumulados al momento del ingreso de la	Cuantitativa discreta	Embarazos

		paciente y tras la revisión del expediente		
Parto	Proceso por el que la mujer expulsa el feto y la placenta al final de la gestación	Manera en la que se produce parto referido en el expediente	Cualitativa nominal	Vaginal Abdominal
Peso del Recién Nacido	Peso obtenido al momento del nacimiento expresado en gramos	Numero de gramos del recién nacido Reportado en el expediente al momento del nacimiento.	Cuantitativa discreta	Gramos
Restricción en crecimiento intrauterino	Incapacidad del feto para alcanzar el potencial genético de crecimiento. Alteraciones percentil de peso y/o acompañado de hemodinamia fetal anormal.	Presencia de diagnóstico referido en el expediente clínico	Cualitativa ordinal	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4
Miocardopatía Hipertrofica	Crecimiento de ventriculos evidenciado en la exploración ultrasonografía.	Presencia de diagnóstico referido en el expediente clínico o imagen ultrasonografica	Cualitativa Nominal	Si o no
Alteraciones Septales	Crecimiento en relacion al grosor del tabique interventricular 5 mm	Presencia de diagnóstico referido en el expediente clínico o imagen ultrasonografica	Cualitativa Nominal	Si o no

Placentomegalia	Medición de grosor placentario mayor a 60 mm en el tercer trimestre	Presencia de diagnóstico referido en el expediente clínico o imagen ultrasonográfica	Cualitativa Nominal	Si o no
Pliegue Cutáneo abdominal	Medición de grosor en mm de tejido subcutáneo mayor a 6.7mm	Presencia de diagnóstico referido en el expediente clínico o imagen ultrasonográfica	Cualitativa Nominal	Si o no

DESCRIPCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y METODOLOGÍA REQUERIDA

Se aplicó estadística descriptiva para las características generales de la población con aplicación de medida de tendencia central y de dispersión, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 26. Fórmula para obtención de prevalencia:

$$\frac{\text{número de casos}}{\text{población}} \times 100$$

PROCEDIMIENTO

1. Diseño del estudio estadístico
2. Firma del consentimiento informado
3. Obtener datos de las pacientes por medio del expediente clínico para identificar las candidatas que cumplan criterios de inclusión
4. Seguimiento hasta resolución del embarazo
5. Identificar efectos perinatales
6. Llenado de base de datos (Excel)
7. Se codificarán y utilizará el programa Software SPSS versión 26 para procesamiento de datos y estadística.
8. Obtención del análisis estadístico descriptivo por medio de frecuencias, mediante software SPSS
9. Discusión de resultados
10. Conclusión

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Feb rer o	Ma rzo	Abr il	Ma yo	Jun io	Juli o	Ag ost o	Sep t	O c t	N o v	D ic	En ero	Feb rer o
Búsqueda de evidencia			x										
Elaboración de marco teórico y protocolo			x										
Registro y revisión del protocolo						x							
Revisión de expedientes							x	x					
Organización y análisis de variables							x						
Elaboración de discusión y conclusiones									x				
Redacción de trabajo final									x	x			

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó por medio de Programa estadístico SPSS versión 26

RESULTADOS

Se realizaron en el servicio alrededor de evaluaciones ultrasonograficas de fetos hijos de madres con diabetes.

Encontrando una prevalencia de obesidad de alrededor de 33 % de las pacientes evaluadas en relación a las características antropométricas.

La mayoría de la mismas presento diabetes gestacional. Con mayor descontrol glucémico.

El tratamiento establecido variaba entre el uso de biguanida e insulina. Se contaba con bitácora de glucemias en la evaluación.

TABLA 3-SOMATOMETRÍA

		EDAD	PESO	TALLA	IMC
N	Válido	142	142	142	142
	Perdidos	0	0	0	0
	Media	26.51	69.20	1.5454	28.8908
	Mediana	26.00	67.00	1.5300	28.7400
	Moda	30	67	1.50	29.78
	Desviación estándar	5.302	10.935	.05917	3.63416
	Rango	24	60	.27	20.29
	Mínimo	16	50	1.43	21.11
	Máximo	40	110	1.70	41.40

TABLA 4: OBESIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	47	33.1	33.1	33.1
	NO	95	66.9	66.9	100.0
	Total	142	100.0	100.0	

La resolución de la gestación cuenta con indicación y distribución variable

TABLA 12: VIA DESEMBARAZO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CESAREA	136	23.8	95.8	95.8
	PARTO	6	1.0	4.2	100.0
	Total	142	24.8	100.0	
Perdidos	Sistema	430	75.2		
Total		572	100.0		

Presentarion hemorragia obsterica en 4.2%

TABLA 13:HEMORRAGIA OBSTETRICA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	6	4.2	4.2	4.2
	NO	136	95.8	95.8	100.0
	Total	142	100.0	100.0	

Fetos con RCIU

TABLA 22: RCIU

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	7	1.2	4.9	4.9
	NO	135	23.6	95.1	100.0
	Total	142	24.8	100.0	
Perdidos	Sistema	430	75.2		
Total		572	100.0		

CONCLUSIONES

Las características Generales de las pacientes fueron las siguientes:

La Edad promedio registrada fue de 26.51 ± 5.30 años.

La prevalencia de DM e HASC con diagnóstico previo a la gestación fue de 2.8% (4) y 2.8% (4) respectivamente.

Respecto a antecedentes de importancia Gineco obstétricos:

38.7% de las pacientes cursaban con su 2da gestación

La edad gestacional promedio fue de 34.6 ± 3.36 semanas de gestación siendo la mas común 37 semanas.

El Control Prenatal, fue clasificado como bueno, regular y malo de acuerdo al número de consultas otorgadas previas al desembrazo. 62.7% fue catalogado como Bueno.

Se realizo asociación de corío y amniocidad y de acuerdo al número de casos la prevalencia de gestaciones Bioriales Biamniótico fue mayor que las monocoriales- diamnióticas y las monocoriales- monoamnióticos. Representando un 58.5% del total a las Biorionicas-Biamnioticas.

Las características antropométricas fueron:

El peso fue de 69.29 ± 10.935

Talla de 1.54 ± 0.05

IMC DE $28.89 \text{ m}^2\text{sc} \pm 3.63$

La prevalencia de obesidad en las pacientes que cumplieron criterios de inclusión fue de 33.1% (47)

Se determinó que la prevalencia de gestaciones con diabetes es similar a la literatura 10%

Los principales resultados perinatales en pacientes con Gestaciones fueron:

- La prevalencia de trastornos hipertensivos en gestaciones múltiples corresponde a un 19.2% (47) o OR 0.332 (IC 95% .193-0.564) en gestaciones monocoriónicas comparada con bicorionicas.

De las cuales fue más común Preeclampsia con datos de severidad 5.6% (8), seguida de Hipertensión Gestacional 4.9% (7), Preeclampsia sin datos de

severidad 3.5% (5) y Síndrome de HELLP 2.1% (3) , No se documentaron casos de Eclampsia.

La prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional fue de 7.0% (10) o OR .582 (IC 95% .144-2.349) en gestaciones monocoriónicas comparada con bicorionicas.

La prevalencia de hemorragia obstetrica 4.2%

La prevalencia de Prematurez en Gestaciones múltiples fue de un 74.6%(106).
24.6% peso bajo para la edad gestacional

La prevalencia de puntuación de Apgar Bajo en los recién nacidos producto de gestaciones múltiples fue de 18.3% (26).

Muerte fetal en un 4.9% (7) (1 caso de ellos con dx excencefalia)

RCIU 9.9% (14)

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, prevalecerá el criterio del respeto a su dignidad y protección a sus derechos.

El estudio se realizo dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil 2013, así como al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, clasificándolo en la categoría I.

El estudio estuvo dirigido a la observación y descripción de variables previamente definidas, para la realización de una base de datos, los cuales son administrados por las imágenes diagnosticas de ecocardiograma fetales, ultrasonidos estructurales y de crecimiento, así como historias clínicas de los pacientes. Lo anterior, no conlleva a ningún tipo de intervención en el paciente, o modificaciones en su manejo clínico.

El grupo de investigadores responsables de la recolección de datos esta compuesto por un residente de medicina materno fetal(estudiante de postgrado, segunda especialidad).

Los especialistas en medicina materno fetal, analizaron en conjunto con los residentes los datos obtenidos del expediente clínico respecto a los resultados perinatales adversos.

Todos los integrantes del grupo de investigación estuvieron prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizo con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia de dicho estudio, es la obtención de evidencia tras la evaluación de marcadores de fetopatía en pacientes con diagnostico de diabetes durante el curso de la gestación, con la finalidad de generar estrategias para la intervención en esta grupo de pacientes. Formular protocolos de seguimiento en aquellos con marcadores positivos que pudieran condicionar y evaluar la función cardiaca y estado metabólico previo a la gestación, así como determinar, si las intervenciones tempranas resultan de impacto en los resultados perinatales.

RECURSOS DISPONIBLES

- Computadora portátil personal

- Copias de formatos para tabular recolección de datos
- 2 lápices ° 2 para recolección de datos
- Acceso a las expedientes

RECURSOS NECESARIOS

Los investigadores requirieron equipo de computo con el programa Excel (ya se cuenta con esto). Así como acceso al conjunto de expedientes e imágenes ultrasonografías en resguardo que corresponden al grupo de pacientes a evaluar.

No se requirieron mas recursos.

REFERENCIAS

1. Atlas De Diabetes FID 2019
2. Lineamiento Diabetes y Embarazo
3. American Diabetes Association. Diabetes Care 2021 Jan; 44(Supplement 1): S200-S210.
4. Gestational diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 11;5(1):47. Doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
5. Gestational Diabetes Mellitus Practice Bulletin 190 ACOG, VOL. 131, NO.2, February 2018.
6. J Endocrinol Invest (2017) 40:899–909 DOI 10.1007/s40618-016-0607-5
7. Review The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Jasmine F Plows 1 , Joanna L Stanley, Philip N Baker, Clare M Reynolds and Mark H Vicker
8. Gestational Diabetes Mellitus Practice Bulletin 190 ACOG, , VOL. 131, NO. 2, FEBRUARY 2018.
9. American Diabetes Association, Management of Diabetes in Pregnancy, Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S200–S210 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S014>
10. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE (2019) PLoS Med 16(8): e1002848. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>

11. Gernot Desoye & Christopher J. Nolan; The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy, *Diabetologia* (2016) 59:1089–1094 DOI 10.1007/s00125-016-3931-6
12. Elchalal, U., Y. Ezra, Y. Levi, B. Bar-Oz, N. Yanai, O. Intrator, y M. Nadjari. «Sonographically Thick Placenta: A Marker for Increased Perinatal Risk— a Prospective Cross-Sectional Study». *Placenta* 21, n.º 2-3 (marzo de 2000): 268-72. <https://doi.org/10.1053/plac.1999.0466>.
13. Racusin, Diana, Blair Stevens, Genevieve Campbell, y Kjersti M. Aagaard. «Obesity and the Risk and Detection of Fetal Malformations». *Seminars in Perinatology* 36, n.º 3 (junio de 2012): 213-21. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2012.05.001>
14. Chen, Ling, Jing-Jing Wu, Xiao-Hui Chen, Li Cao, Yun Wu, Li-Jun Zhu, Kang-Tai Lv, Chen-Bo Ji, y Xi-Rong Guo. «Measurement of Fetal Abdominal and Subscapular Subcutaneous Tissue Thickness during Pregnancy to Predict Macrosomia: A Pilot Study». Editado por Jae-wook Jeong. *PLoS ONE* 9, n.º 3 (27 de marzo de 2014): e93077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093077>.
15. Hornberger, L K. «Maternal Diabetes and the Fetal Heart». *Heart* 92, n.º 8 (1 de agosto de 2006): 1019-21. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.083840>.
16. Sun, Xiwen, Jiayu Shen, y Liquan Wang. «Insights into the Role of Placenta Thickness as a Predictive Marker of Perinatal Outcome». *Journal of International Medical Research* 49, n.º 2 (febrero de 2021): 030006052199096. <https://doi.org/10.1177/0300060521990969>.
17. Feldman, R. Klara, Ryan S. Tieu, y Lyn Yasumura. «Gestational Diabetes Screening: The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Compared With Carpenter-Coustan Screening». *Obstetrics & Gynecology* 127, n.º 1 (enero de 2016): 10 17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001132>.
18. Fitriasari, Sharién, y Paul A. Trainor. «Diabetes, Oxidative Stress, and DNA Damage Modulate Cranial Neural Crest Cell Development and the Phenotype Variability of Craniofacial Disorders». *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (20 de mayo de 2021): 644410. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.644410>.
19. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jul 11;5(1):47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.

20. Pathophysiology of Insulin Resistance. In: Moore L. (eds) Diabetes in Pregnancy. Moore L.E. (2018) Springer, Cham.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-65518-5>